



TITLE:

Biodegradable Flow Diverter for the
Treatment of Intracranial Aneurysms: A Pilot
Study Using a Rabbit Aneurysm Model(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nishi, Hidehisa

CITATION:

Nishi, Hidehisa. Biodegradable Flow Diverter for the Treatment of Intracranial Aneurysms: A Pilot Study Using a Rabbit Aneurysm Model. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22339>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	西 秀久
論文題目	Biodegradable Flow Diverter for the Treatment of Intracranial Aneurysms: A Pilot Study Using a Rabbit Aneurysm Model （脳動脈瘤の治療に対する生体吸収性血流変更ステント：うさぎ動脈瘤モデルによるパイロット試験）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>【背景】脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は極めて予後不良の疾患であり、未破裂脳動脈瘤に対してもしばしば破裂予防目的の外科的治療介入が行われる。従来的には開頭手術、コイル塞栓術が行われるが、大型以上の脳動脈瘤に対する治療成績は不良であり、2010 年代になりステント単体で脳動脈瘤を治療可能なデバイスが登場した。表面被覆率の高い金属性ステントを脳動脈瘤の母血管に留置することにより、脳動脈瘤への流入血流を制御し、瘤内の血栓化を促すことで脳動脈瘤を閉塞させるという血流変更ステント（flow diverter）である。このステントは従来コイル塞栓術では再発率の高かった大型動脈瘤においても従来以上の治療成績を示したが、大型以上の脳動脈瘤で 10%弱の虚血性合併症の出現が指摘されている。</p> <p>【目的】flow diverter の欠点である虚血性合併症低減のため、一定期間ののちに生体内で分解され、異物として残存しない生体吸収性 flow diverter の開発を行い、吸収期間、動脈瘤塞栓効果および生物学的安全性の評価を行う。</p> <p>【方法】高分子材料（poly-l-lactic acid）による生体吸収性 flow diverter（biodegradable flow diverter: BDFD）を作成した。吸収期間の評価のため、in vitro での加速分解試験、実時間分解試験を行った。次にうさぎエラスターゼ誘導動脈瘤モデルを作成し、抗血小板薬投与下に BDFD を動脈瘤母血管及び腹部大動脈に留置した（計 18 匹）。1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後に血管造影、光干渉断層計（optical coherence tomography: OCT）、病理及び走査電子顕微鏡による評価を行った。</p> <p>【結果】加速及び実時間分解試験の結果、1.5 年で 95%の重量平均分子量の減少が認められ、分解期間中に結晶化度はほとんど変化を認めなかった。動脈瘤モデルでの評価において、動脈瘤閉塞率は 1 ヶ月後；0%、3 ヶ月後；20%、6 ヶ月後；50%、1 年後；33%であった。OCT 評価で母血管狭窄率は 1 ヶ月後；13.4%、3 ヶ月後；16.1%、6 ヶ月後；11.8%、1 年後；11.4%であり、1-3 ヶ月から 6-12 ヶ月にかけて減少を認めた。ステント内腔の再内膜化（CD31 陽性細胞被覆率）は 63.0%、3 ヶ月後；61.1%、6 ヶ月後；59.7%、1 年後；53.8%。新生内膜内の炎症反応（CD68 陽性細胞数）は 1 ヶ月後；31.5 個、3 ヶ月後；41.0 個、6 ヶ月後；22.5 個、1 年後；9.6 個であった。新生内膜内の炎症反応（Ki-67 陽性細胞数）は 1 ヶ月後；127.5 個、3 ヶ月後；86.5 個、6 ヶ月後；30.0 個、1 年後；27.0 個で、1-3 ヶ月から 6-12 ヶ月にかけて減少を認めた。走査電子顕微鏡によるステント内腔面の観察では初期には血栓形成や表面の凹凸が見られたが、後期には血栓消失や表面平滑化が認められた。</p> <p>【結論】初めて BDFD による動脈瘤治療の可能性を示した。動物モデルでの評価で BDFD により動脈瘤塞栓が可能であること、分枝血管温存、母血管狭窄などの観点から 1 年までの長期的な生物学的安全性が示唆された。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>2010年代に脳動脈瘤の母血管に留置して脳動脈瘤流入血流を制御し、脳動脈瘤ネック部の再内皮化により治癒せしめる新たな医療機器（血流変更ステント）が開発され、従来治療（コイル塞栓術）と比較して高い根治性が示されたが、一方で比較的高い虚血性合併症と厳格な抗血小板薬管理に伴う出血性合併症が指摘された。本研究では、生体吸収性高分子材料を用いて血流変更ステントを開発し、遠隔期に消失させることで、これらの合併症の克服を目的としている。</p> <p>Poly-l-lactic acidを用いて生体吸収性血流変更ステントを作成し、分解試験で動脈瘤閉塞に必要とされる1年以上の分解期間を有することを確認した。次いでうさぎ動脈瘤モデルに本デバイスを留置し、6ヶ月で50%程度の動脈瘤閉塞が得られた。過去の報告では生体吸収性材料の過度な炎症反応が懸念されたが、形態学的評価で、分枝血管温存率は100%、ステント内面積狭窄率は15-20%、血栓形成は低頻度かつ3ヶ月目までの限定的現象であり、免疫組織学的にもステント再内皮化が初期より認められ、新生内膜内の過剰な細胞増殖の遷延が認められないことが確認された。これらの結果により生体吸収性血流変更ステントが安全性面で既存のデバイスと遜色ないことが示唆された。</p> <p>以上の研究は、生体吸収性材料を用いた脳動脈瘤塞栓用医療機器の新規開発に貢献し脳神経外科学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和2年2月17日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
